

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 293 193

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 75 36850

(54) Acides 4-(E)- et 4-(Z)-7-méthyl-9-(2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène-1-yl)-nona-2,4,6,8-tétraène-carboxyliques, leurs dérivés et leurs applications thérapeutiques.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/00; C 07 C 175/00.

(22) Date de dépôt 2 décembre 1975, à 15 h 32 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 3 décembre 1974, n. P 24 56 959.3 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 27 du 2-7-1976.

(71) Déposant : Société dite : BASF AKTIENGESELLSCHAFT, résidant en République Fédérale d'Allemagne.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Office Blétry.

La présente invention se rapporte aux moyens permettant d'obtenir des composés actifs 4-(E)- et 4-(Z)-7-méthyl-9-(2,6,6-triméthyl-3-cyclotétrène-3-yl)-acide-2,4,6,8-tétratétrahydroxyliques, à ces dérivés de ces acides, à un procédé de préparation de ces composés et à leurs utilisations thérapeutiques.

Dans tout ce qui suit, pour des raisons de simplicité, ces acides seront désignés sous les noms respectifs d'acide "13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans" et d'acide "11-cis-13-déméthyl-vitaminique A", et leurs dérivés par la nomenclature simplifiée correspondante.

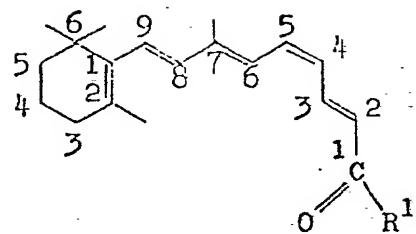
Dans Tetrahedron, volume 22, pages 293 à 299 (1966), on décrit la préparation de l'ester méthyllique de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans à partir de l'aldéhyde trans-béta-ionylidène acétique et du gamma-diéthylphosphonate du croctonate de méthyle, l'ester méthyllique obtenu étant destiné à servir de produit intermédiaire dans la préparation de l'acétate de la 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans, totalement dépourvu d'activité biologique.

On trouvera un spectre de résonance magnétique protonique à 220 MHz de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans, sans autre indication sur les propriétés du produit, dans O. Isler, Carotenoids, page 241, Birkhäuser Verlag, Bâle, 1974. L'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A n'a jamais été décrit antérieurement.

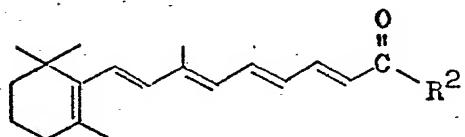
La Demanderesse a maintenant trouvé que l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A et ses dérivés de formule I et les dérivés de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans répondant à la formule II :

BAD ORIGINAL

5



10



dans lesquelles

- R¹ représente un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe phénoxy éventuellement substitué par des groupes hydroxy ou carboxyle, un groupe amino éventuellement mono- ou di-substitué par des groupes alkyle en C₁-C₄ ou par des groupes phényle eux-mêmes éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alkyle en C₁-C₄, carboxyle, carboxyméthyle ou carboxyéthyle, un hétérocycle saturé azoté portant de 3 à 6 sommets et pouvant le cas échéant contenir également de l'oxygène comme élément du cycle, un groupe acyle en C₂-C₄, le groupe azido ou un reste d'hydrazine éventuellement substitué par des groupes méthyle ou phényle, ou le radical C₁₈H₂₅CO-O- avec la configuration de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A et
- R² représente un groupe alcoxy en C₂-C₄, un groupe phénoxy éventuellement substitué par des groupes hydroxy ou carboxyle, un groupe amino éventuellement mono-ou di- substitué par des groupes alkyle en C₁-C₄ ou par des groupes phényle eux-mêmes éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alkyle en C₁-C₄, carboxyle, carboxyméthyle ou carboxyéthyle, un hétérocycle azoté saturé portant de 3 à 6 sommets et qui peut éventuellement contenir en outre de l'oxygène comme élément cyclique, un groupe acyle en C₂-C₄, le groupe azido ou un reste d'hydrazine éventuellement substitué par des groupes méthyle ou phényle ou le radical C₁₈H₂₅CO-O avec la configuration de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans, possédaient une activité pharmacologique

intéressante et en particulier une influence activante sur la régénération des cellules.

Parmi les substituants représentés par R¹, on citera les suivants :

- 5 les groupes alcoxy en C₁-C₄ comme méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, et tert-butoxy et plus spécialement éthoxy et isopropoxy, ce dernier étant le groupe alcoxy préféré; des groupes phénoxy éventuellement substitués par des groupes hydroxy ou carboxyle, et par exemple le groupe
- 10 phénoxy et le groupe 2-carboxylphénoxy, ce dernier étant particulièrement apprécié; un groupe amino éventuellement mono- ou disubstitué par des groupes alkyle en C₁-C₄ ou par un groupe phényle lui-même substitué par des groupes hydroxy, alkyle en C₁-C₄, carboxyle, carboxyléthyle ou carboxyéthyle et par exemple les
- 15 groupes : amino, méthylamino, éthylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butyramino, sec-butyramino, tert.-butyramino, isobutylamino, phénylamino, 3,4-diméthylamino, 4-carboxylphénylamino, 4-carboxyméthylphénylamino, 4-carboxyéthylphénylamino, diméthylamino, diéthylamino, di-n-propylamino-di-n-butyramino, diphenylamino, parmi lesquels on préfère le groupe 3,4-diméthylamino et le groupe 4-carboxyéthylphénylamino; les hétérocycles azotés saturés de 3 à 6 sommets contenant éventuellement de l'oxygène comme élément du cycle et par exemple les cycles de l'aziridine, de la pipéridine ou de la morpholine, ces deux derniers étant
- 25 particulièrement appréciés; un groupe acyle en C₂-C₄, par exemple acétyle, propionyle, butyryle; un reste d'hydrazine éventuellement substitué et par exemple un reste d'hydrazine, de méthylhydrazine ou de phénylhydrazine.

R¹ peut en outre représenter le radical C₁₈H₂₅CO-O- avec la configuration de l'acide 11-cis-déméthyl-vitaminique A.

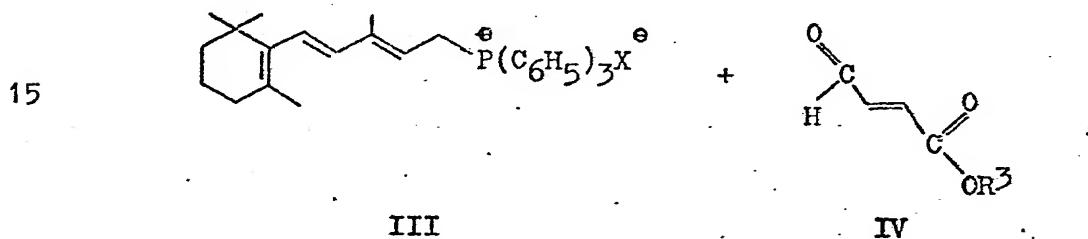
- Parmi les substituants représentés par R² on peut citer :
- les groupes alcoxy en C₂-C₄, par exemple éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, isobutoxy, le groupe isopropoxy étant particulièrement apprécié; des groupes phénoxy portant éventuellement des substituants hydroxy ou carboxyle, par exemple phénoxy et 2-carboxylphénoxy, et en particulier ce dernier;

des groupes amino éventuellement mono- ou di-substitués par des groupes alkyle en C_1-C_4 ou par un groupe phényle lui-même éventuellement substitué par des groupes hydroxy, alkyle en C_1-C_4 , carboxyle, carboxyméthyle, carboxyéthyle, et par exemple : amino, 5 méthylamino, éthylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, sec.-butylamino, tert.-butylamino, isobutylamino, phénylamino, 3,4-diméthylamino, 4-carboxylphénylamino, 4-carboxyméthylphénylamino, 4-carboxyéthylphénylamino, diméthylamino, diéthylamino, di-n-propylamino, di-n-butylamino, diphenylamino, le groupe 10 3,4-diméthylamino - et le groupe 4-carboxyéthylphénylamino étant particulièrement apprécié; des hétérocycles saturés azotés portant 3 à 6 sommets et contenant éventuellement de l'oxygène comme élément cyclique, par exemple les cycles aziridine, pipéridine ou morpholine, parmi lesquels les deux derniers sont les plus 15 appréciés; un groupe acyle en C_2-C_4 , par exemple acétyle, propionyle, butyryle; un reste d'hydrazine éventuellement substitué, par exemple un reste de l'hydrazine, de la méthylhydrazine ou de la phénylhydrazine;

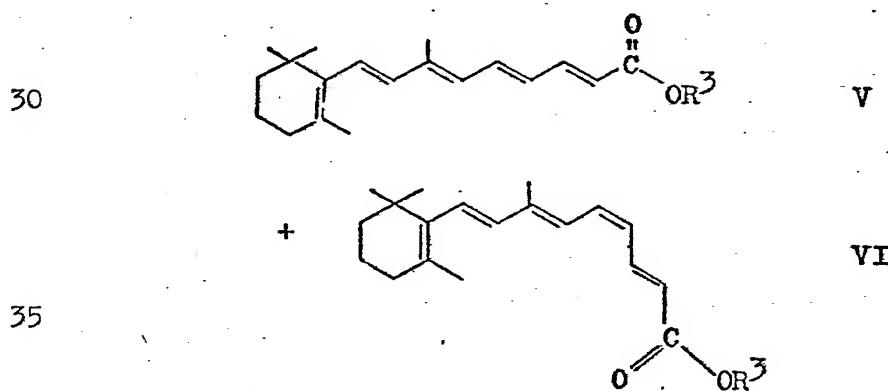
R^2 peut en outre représenter le radical $C_{18}H_{25}-CO-O$ avec la configuration de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans.

L'invention comprend également un procédé de préparation de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A et de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans et des dérivés de formules I et II dans lesquelles R^1 représente un groupe alcoxy en C_1-C_4 , 25 un groupe phénoxy éventuellement substitué par des groupes hydroxy ou carboxyle, un groupe amino éventuellement mono- ou di-substitué par des groupes alkyle en C_1-C_4 ou par des groupes phényle qui sont eux-mêmes éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alkyle en C_1-C_4 , carboxyle, carboxyméthyle ou carboxyéthyle, un hétérocycle saturé azoté portant de 3 à 6 sommets et peut le cas échéant contenir de l'oxygène comme élément cyclique, un groupe acyle en C_2-C_4 , le groupe azido ou un reste d'hydrazine éventuellement substitué par un groupe méthyle ou phényle, ou le radical $C_{18}H_{25}-CO-O$ avec la configuration de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A et R^2 représente un groupe alcoxy en C_1-C_4 , un groupe phénoxy éventuellement substitué par des groupes hydroxy ou

carboxyle, un groupe amino éventuellement mono- ou di-substitué par des groupes alkyle en C_1-C_4 ou par des groupes phényle, lesquels peuvent eux-mêmes être substitués le cas échéant par des groupes hydroxy, alkyle en C_1-C_4 , carboxyle, carboxyméthyle ou carboxyéthyle, un hétérocycle saturé azoté portant de 3 à 6 sommets et contenant éventuellement de l'oxygène en élément cyclique, un groupe acyle en C_2-C_4 , le groupe azido ou un reste d'hydrazine éventuellement substitué par des groupes méthyle ou phényle, ou le radical $C_{18}-H_{25}CO-O-$ avec la configuration de l'acide 13-
5 démethyl-vitaminique A entièrement trans, le procédé se caractérisant en ce que l'on fait réagir un composé de formule III avec un composé de formule IV :



X^- représentant un reste d'acide organique ou minéral, par exemple halogénure, plus spécialement bromure ou chlorure, bisulfate ou toluène sulfonate, et R^3 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 , par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, ou un atome d'hydrogène, un ion de métal alcalin, par exemple de sodium ou de potassium, ou un ion ammonium,
20 dans un solvant inerte à une température comprise entre -20 et +30°C en présence d'une base, après quoi on sépare le mélange
25 d'isomères obtenu, consistant en composés de formule V et VI :



dans lesquelles R³ à la signification indiquée ci-dessus, et le cas échéant, on prépare à partir des acides purs, en passant par l'intermédiaire du chlorure d'acide correspondant, de manière connue en soi, un dérivé d'acide de formule I ou II.

5 Les composés de départ de formule III sont connus et leur préparation a été décrite dans la littérature technique (cf. brevet allemand N° 1 060 386).

La préparation de l'acide -aldéhyde fumarique et de ses dérivés ou sels (composés de formule IV) utilisés comme composés 10 de départ est décrite dans Annalen der Chemie, volume 697, page 42 (1966). De préférence on utilise des composés de formule IV dans laquelle R³ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, éthyle, un atome de sodium, de potassium ou un radical ammonium.

Pour la réaction d'un composé de formule III avec un 15 composé de formule IV dans l'intervalle de température indiqué et plus particulièrement dans l'intervalle préféré de -20 à +30°C, les solvants organiques intertes qui conviennent sont les éthers dialkyliques et les éthers cycliques saturés comme l'éther éthylique, le dioxane, le tétrahydrofurane, des hydrocarbures cycliques 20 comme le cyclohexane, les hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène, le xylène, le nitrobenzène, des nitriles et des esters d'acides carboxyliques aliphatiques inférieurs, comme l'acetonitrile et l'acétate d'éthyle, des amides d'acides carboxyliques aliphatiques inférieurs comme le diméthylformamide, ainsi 25 que des alcools aliphatiques inférieurs comme le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol.

On peut utiliser comme bases des hydroxydes et alcoolates alcalins et alcalinoterreux, par exemple le méthylate et l'éthylate de sodium, des amines ou des bases azotées, par exemple l'ammoniac. 30 La quantité de base sera avantageusement déduite par le calcul de la stoechiométrie correspondant à la conversion du composé de formule III en l'ylide correspondant.

Les conditions de réaction spécifiées correspondent à celles de la réaction de Wittig bien connue (Organic Reactions, 35 volume 14, page 270, 1965). Le mélange d'isomère obtenu dans cette réaction peut être séparé par recristallisation ou par chromato-

graphie sur colonne. Pour la recristallisation, on peut utiliser un mélange heptane-isopropanol ou du méthanol. Pour la séparation par chromatographie sur colonne, on peut utiliser une colonne de gel de silice et comme éluant de l'éther de pétrole ou un mélange éther éthylique-éther de pétrole.

On peut également saponifier au préalable les esters de formule V et VI et procéder à la séparation du mélange d'isomères sur les acides carboxyliques.

Les esters V et VI peuvent être saponifiés de manière connue en soi. On chauffe avantageusement avec une à 3 moles d'une base forte comme l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium, dans un alcool approprié, par exemple l'éthanol, jusqu'à saponification quantitative. Les acides carboxyliques peuvent être séparés par recristallisation dans le méthanol ou par chromatographie sur colonne, comme pour les esters.

Les dérivés de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A répondant aux formules I et II peuvent être préparés à partir des acides libres en passant par l'intermédiaire d'un dérivé fonctionnel de ces derniers qu'on fait ensuite réagir avec un composé de formule R^1H ou R^2H correspondant aux significations indiquées pour R^1 et R^2 .

Le dérivé fonctionnel préféré de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A ou de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans est le chlorure d'acide correspondant qu'on peut préparer de la manière habituelle sans aucune difficulté à l'aide d'un halogénure d'acide minéral tel que le chlorure de thionyle. Il est recommandé d'utiliser le chlorure d'acide à l'état de solution dans un solvant organique anhydre. Parmi les solvants qui conviennent à cet effet on citera par exemple l'éther éthylique, le tétrahydrofurane, le benzène et le toluène. D'autre part, il est recommandé d'utiliser le chlorure d'acide immédiatement après préparation.

On fait réagir le chlorure d'acide correspondant avec un alcool, un phénol, une amine primaire ou secondaire, un acide, un azide ou un dérivé de l'hydrazine selon les significations indiquées pour R^1 et R^2 , de préférence à des températures de -20

à +50°C. Il est avantageux d'effectuer la réaction à l'abri de l'oxygène, en atmosphère de gaz interte, par exemple en atmosphère d'azote, et en évitant une trop forte exposition à la lumière.

Le chlorure d'hydrogène libéré dans la réaction sera
5 avantageusement absorbé par la quantité équivalente d'un accepteur. Parmi les produits qui conviennent à cet effet on citera des amines tertiaires telles que la triéthylamine ou la pyridine ou bien, dans le cas où on prépare des amides, un excès de l'amine mise en oeuvre.

10 En dehors des composés mentionnés dans les exemples ci-après, on peut encore citer l'ester méthylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A, l'ester éthylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A et l'ester isopropyle de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

15 Les composés de l'invention spécifiés dans la revendication 1 ainsi que l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans et son ester méthylique présentent des effets surprenants sur la régénération cellulaire. Ils activent le métabolisme cellulaire et favorisent la granulation, et peuvent donc être utilisés 20 comme agents thérapeutiques en administration topique et systémique.

Comparativement à l'acide vitaminique A bien connu, l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A par exemple présente une activité beaucoup plus forte.

Ainsi par exemple si, à une culture de cellules épidermiques obtenue par traitement de la peau de cobaye à la trypsine (0,25 %) on ajoute *in-vitro* de l'acide vitaminique A ou de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A ou un dérivé de ce dernier, par exemple l'ester salicylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A, ou bien l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans, en solution dans le diméthylsulfoxyde dans tous les cas, en incubant pendant 1 heure avec 2 µ Ci (2 microcuries) de ³H-thymidine-méthyle-³H, on reconnaît nettement l'effet stimulant sur la croissance des cellules à la synthèse de l'ADN, mesurée par l'incorporation de thymidine à l'aide d'un compteur de scintillations à liquide (pour ce qui concerne les modes opératoires, cf. Christophers, The Journal of Investigative Dermatology, 63,

N° 6, 1974). On constate une remarquable activité dans le cas de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A. Comparativement à l'acide vitaminique A, l'effet stimulant à l'addition de 10 microgrammes par ml de culture cellulaire est en moyenne plus 5 d'1,5 fois plus forte pour l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A. Comparativement à la croissance de cultures cellulaires témoins, l'acide vitaminique A triple environ la croissance; l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A la multiplie par 5 environ. L'acide 10 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans et l'ester salicylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A sont également actifs dans une moindre mesure.

Les résultats rapportés dans le tableau ci-après mettent en évidence l'influence de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans, de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A 15 et de l'ester salicylique de ce dernier acide sur la synthèse de l'ADN dans des cellules épidermiques élevées *in-vitro* comparativement à l'acide vitaminique A.

| | substance incubée 10 mg/ml | nombre d'essais 1) | synthèse moyenne d'ADN en % du té- moïn 2) |
|----|---|-----------------------|--|
| 20 | témoin | 3 | 100 |
| | acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans | 1 | 130,2 |
| 25 | acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A | 3 | 552,3 |
| | ester salicylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A | 1 | 169,2 |
| | acide vitaminique A | 3 | 391,7 |

30 1) Les résultats rapportés sont les valeurs moyennes de 3 mesures.
 2) Mesurées en cpm/culture incorporation de ^3H -TdR en 1 à 2 heures d'incubation(1 μCi de ^3H -TdR), cpm signifiant "coups par minute" et TdR "thyamine-désoxyriboside".

35 On peut également mettre en évidence l'excellent effet de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A sur la croissance

des cellules épithéliales *in-vivo*. En opérant par la méthode de Heite (*Arzneimittel-Forschung* 23, 1342, 1973) on provoque un défaut de tissu sur les deux oreilles de lapins en découpant à l'emporte-pièce un morceau circulaire 6 mm de diamètre au travers de toutes 5 les couches de tissu de l'oreille, sous narcose, et en provoquant en outre une attaque de la région par des rayons X (500 R, 55 KV, tube de 1,5 cm, distance de la peau 10 cm), en freinant en outre la guérison spontanée par application quotidienne de prednisolone (1 à 2 mg par kg par voie sous-cutanée), le traitement local quotidien 10 sur une oreille par une préparation en gel contenant 0,05 % d'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A ou d'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans ou d'acide vitaminique A conduit en 4 à 7 semaines à une guérison nettement plus rapide que le traitement par un gel inerte sur l'autre oreille. Dans cet essai 15 également, l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A possède l'activité de régénération la plus marquée. Ainsi, le diamètre de la blessure est réduit de 54 % en 6 semaines par l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A, comparativement à sa dimension au début de l'essai; la réduction est de 43 % pour l'acide vitaminique A 20 et de 17,2 à 19,9 % pour le gel ne contenant pas de substance active.

Les composés selon l'invention peuvent être utilisés pour le traitement de maladies s'accompagnant de troubles de la régénération cellulaire, et par exemple des brûlures, des blessures 25 guérissant mal, de l'acné, des phénomènes de kératinisation, comme Ichthyosis, Psoriasis, Pityriasis, Rosacea ou les pellicules des cheveux.

L'invention comprend donc également des compositions thérapeutiques contenant comme constituant actif l'un des composés 30 mentionnés dans la revendication 1, ci-après, l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans ou l'ester méthylique de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans, avec des véhicules ou diluants usuels.

Selon le mode d'administration prévu, on peut préparer 35 de la manière habituelle des compositions thérapeutiques appropriées par utilisation des produits auxiliaires pharmaceutiques usuels.

Les formes d'administration pour l'application externe sur la peau sont par exemple des solutions, des gels, des crèmes, des pommades ou des poudres; pour l'administration systémique, il peut s'agir par exemple de comprimés, de capsules, de dragées ou de solutions.

5 Les formes d'administration particulièrement appréciées pour l'application locale sont les solutions, les crèmes et les gels et pour l'application systémique les gouttes et les capsules.

10 Les formes d'administration préférées contiennent l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A ou ses dérivés. L'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A et son ester salicylique sont particulièrement préférés.

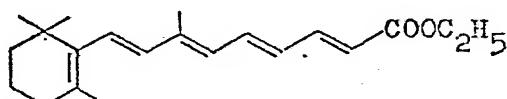
15 Les compositions thérapeutiques peuvent contenir les composés actifs, pour l'application locale à des concentrations de 0,01 à 1,0 %, de préférence de 0,05 à 0,1 %, et pour l'administration systémique de préférence sous forme de dose unitaire contenant de 1 à 5 mg, avec une posologie quotidienne allant jusqu'à 100 mg.

20 Les produits auxiliaires pharmaceutiques utilisés habituellement sont par exemple, pour l'application locale, des alcools comme l'isopropanol, l'huile de ricin éthyoxylée ou l'huile de ricin hydrogénée et éthoxylée, l'acide polyacrylique, le monostéarate de glycérol, l'huile de paraffine, le polyéthylène glycol 400, le stéarate du polyéthylène glycol 400, et des alcools gras éthoxylés, et pour l'administration systémique le lactose, le 25 propylène glycol et l'éthanol.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois la limiter. Dans ces exemples les indications de parties et de % s'entendent en poids, sauf indication contraire.

Exemple 1

30 ester éthylique de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans.



A 800 ml d'une solution de 0,435 mole de chlorure de bêta-ionylidène-éthyl-triphényl-phosphonium dans du diméthylformamide, on ajoute 55,7 g, 0,435 mole, d'ester éthylique de l'acide -aldéhyde fumrique, on refroidit à -20°C et on ajoute en 30 mn 1,7 mole 5 d'éthylate de sodium. On agite encore 2 heures à température ambiante. On coule le mélange de réaction dans un excès d'acide sulfurique à 20 % et on extrait 5 fois avec 250 ml à chaque fois de n-heptane. On lave les extraits à trois reprises par 600 ml 10 d'un mélange méthanol/eau, 60 : 40 à chaque fois, puis avec 1 litre d'eau, on les sèche et on les concentre. On obtient 113,9 g d'huile soit 83 % de produit brut qui, d'après le spectre de résonance magnétique nucléaire à 220 MHz, contient environ 20 % d'ester éthylique de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans et environ 45 % d'ester éthylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vita-15 minique A. L'huile peut être cristallisée à l'aide de 110 ml de n-heptane et 110 ml d'isopropanol. On recristallise deux fois dans le mélange heptane-isopropanol; on obtient des cristaux de couleur jaune fondant à 95-98 °C.

20 Analyse: C₂₁H₃₀O₂ P.M. = 314,45

trouvé : C 80,2 % H 9,6 % O 9,6 %

calculé : C 80,21 % H 9,62 % O 10,18 %

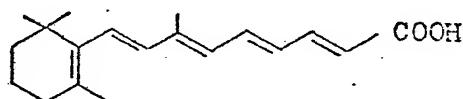
UV: $\lambda_{\text{max}} = 360 \text{ nm}$ dans l'éthanol
 $E_1^1 = 14\ 100$

25

Exemple 2

acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans

30



On fait bouillir 2 heures au reflux 11,4 g, 0,036 mole, 35 d'ester éthylique de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans avec 62 ml, 0,062 mole, de potasse alcoolique N. On refroidit à température ambiante et on coule dans 40 ml d'acide sulfurique

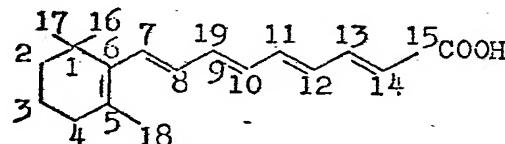
à 20 %. On dilue par 200 ml d'eau et on extrait 3 fois par 60 ml de chlorure de méthylène à chaque fois. On lave les extraits chlorométhyléniques par 60 ml d'eau, on les sèche et on les concentre. On obtient 11,1 g de cristaux jaunes bruts. Après 3 recristallisations dans le méthanol, l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans est pur à la chromatographie sur couche mince. Cristaux jaune-orangé fondant à 130-136°C.

Analyse: C₁₉H₂₆O₂ P.M. = 286,40

trouvé : C 79,4 % H 9,0 % O 11,4 %
calculé : C 79,68 % H 9,15 % O 11,17 %

UV dans l'isopropanol λ_{max} = 355 nm
 E_1^1 = 1 704

spectre de RMN - ^{13}C (CDCl_3 ; étalon TMS)



20 La numérotation modifiée de la formule ci-dessus a été adoptée uniquement pour les buts de la classification de résonance magnétique nucléaire (cf. Numérotation dans Isler, Carotenoids, Bâle, 1974)

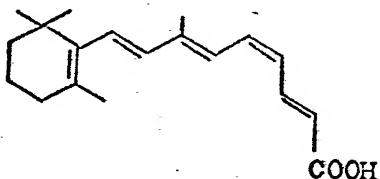
| atome de carbone | déplacement chimique (ppm) |
|------------------|----------------------------|
| 25 | |
| 1 | 34,4 |
| 2 | 39,8 |
| 3 | 19,3 |
| 4 | 33,2 |
| 5 | 130,5 |
| 30 | |

| | atome de carbone | déplacement chimique (ppm) |
|----|------------------|----------------------------|
| | 6 | 137,8 |
| | 7 | 129,9 |
| 5 | 8 | 137,1 |
| | 9 | 141,6 |
| | 10 | 129,2 |
| | 11 | 129,9 |
| | 12 | 129,1 |
| 10 | 13 | 138,4 |
| | 14 | 118,9 |
| | 15 | 172,5 |
| | 16 | 29,0 |
| | 17 | 29,0 |
| | 18 | 21,7 |
| 15 | 19. | 12,9 |

Exemple 3

acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

20



25 A une solution de 1,5 mole de chlorure de bêta-ionylidène-éthyl-triphényl-phosphonium dans le diméthylformamide, on ajoute 192 g, 1,5 mole, d'ester éthylique de l'acide -aldéhyde fumarique, on refroidit à -20°C et on ajoute 3 moles d'éthylate de sodium. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on coule le
 30 mélange de réaction dans un excès d'acide sulfurique à 20 %. On extrait 5 fois avec 800 ml de n-heptane, on combine les extraits dans l'heptane et on les lave à 3 reprises avec 1 litre à chaque fois de méthanol aqueux à 60 % puis une fois par 2 litres d'eau.. Après séchage et concentration, on obtient 405 g d'une huile brute
 35 qu'on chauffe au reflux pendant 2 heures avec 1,85 l d'une solution N-d'hydroxyde de potassium dans l'éthanol. On acidifie par 600 ml

d'acide sulfurique à 20 %, on extrait à l'éther, on lave la phase éthérrée à l'eau et on concentre après séchage. On obtient 362 g d'un produit brut qu'on redissout dans 4 l d'éther de pétrole chaud. Le refroidissement à -20°C donne 154 g d'un mélange cristallin qui, d'après le spectre de résonance magnétique nucléaire à 220 MHz, consiste en acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans et acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A. Plusieurs recristallisations dans le méthanol permettent d'isoler 50 g d'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A pur. Cristaux jaunes fondant à 151-156°C.

Analyse: C₁₉H₂₆O₂ P.M. = 286,40

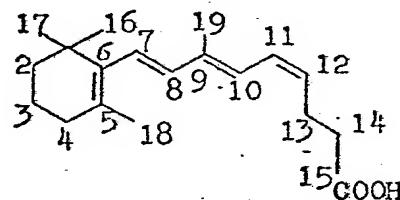
trouvé : C 79,5 % H 8,8 % O 11,2 %

calculé : C 79,68 % H 9,15 % O 11,17 %

15 spectre de résonance magnétique protonique à 220 MHz : acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 354 \text{ nm}$ dans l'isopropanol
 $E_1^1 = 1\ 200$

20 spectre de RMN - ^{13}C (CDCl_3 ; étalon TMS)



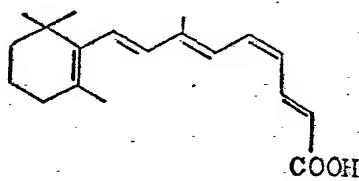
La numérotation modifiée de la formule ci-dessus a été adoptée uniquement pour les buts de la classification de résonance magnétique nucléaire, en conformité avec O. Isler, Carotenoids, 30 Bâle, 1974.

| atome de carbone | déplacement chimique (ppm) |
|------------------|----------------------------|
| 1 | 34,3 |
| 2 | 39,7 |
| 3 | 19,3 |
| 5 | 33,2 |
| 4 | 130,4 |
| 5 | 137,5 |
| 6 | 129,8 |
| 7 | 137,2 |
| 8 | 141,4 |
| 10 | 124,1 |
| 10 | 134,1 |
| 11 | 125,1 |
| 12 | 141,0 |
| 13 | 120,0 |
| 15 | 172,8 |
| 15 | 29,0 |
| 16 | 29,0 |
| 17 | 21,7 |
| 18 | 12,5 |
| 19 | |
| 20 | |

Exemple 4

acide 11- cis-13-déméthyl-vitaminique A.

25



Dans une solution de 0,652 mole de chlorure de bêta-ionylidène-éthyl-triphényl-phosphonium et 66 g, 0,66 mole, d'acide aldéhyde fumrique dans 1.600 ml de méthanol, on injecte à une température de -20 à -25°C 68 g, 3,78 mole, d'ammoniac. On ajoute 100 ml d'une solution de méthylate de sodium à 30 % dans le méthanol. On agite 1 h 30 à température ambiante puis ½ heure à 40°C. On concentre à l'évaporateur rotatif, on acidifie par l'acide sulfurique à 10 % et on extrait à l'éther. On lave la phase éther à l'eau,

on la sèche et on la concentre. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : éther de pétrole, éther de pétrole/éther = 10 : 1) et on recristallise dans le méthanol.

Rendement : 30,3 %

5 Analyse: C₁₉H₂₆O₂ P.M. = 286,40

trouvé : C 79,5 % H 9,0 % O 11,6 %

calculé: C 79,68 % H 9,15 % O 11,17 %

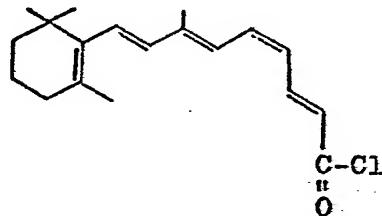
UV: λ_{max} = 355 nm
E₁¹ = 1 180 dans l'éthanol

10

Exemple 5

chlorure de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

15



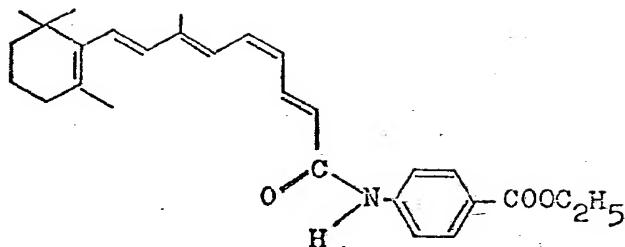
On dissout 20 g, 0,07 mole, d'acide 11-cis-13-déméthyl-
20 vitaminique A dans 300 ml d'éther sec et 5,7 ml de pyridine sèche. On ajoute goutte à goutte en atmosphère d'azote et à l'abri de l'humidité, à -10°C, en 45 mn, 5,5 ml de chlorure de thionyle distillé dans 20 ml d'éther sec. On agite encore ½ heure à -10°C et 2 heures à température ambiante et on essore le chlorhydrate de pyridine. On utilise immédiatement la solution du chlorure de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

On prépare par un mode opératoire analogue le chlorure de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans.

Exemple 6

30 4'-carbéthoxyanilide de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

5



A une suspension de 11,6 g, 0,07 mole, de p-aminobenzoate
 10 d'éthyle dans 50 ml d'éther sec, on ajoute une solution fraîchement préparée de 0,035 mole de chlorure de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A dans 150 ml d'éther sec et on chauffe 4 heures au reflux. Après essorage, on lave le filtrat éthétré à l'eau, on le sèche et on le concentre. On agite l'huile résiduelle avec du méthanol et on recristallise à plusieurs reprises dans le méthanol. Rendement : 39 %, cristaux jaunes fondant à 107-112°C. Produit unique à la chromatographie sur couche mince.

Analyse: P.M. = 433,57

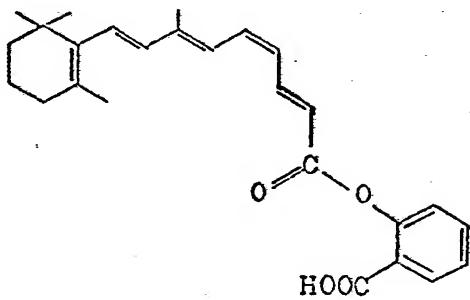
trouvé : C 77,0 % H 7,8 % N 3,7 % O 11,2 %
 20 calculé : C 77,56 % H 8,14 % N 3,23 % O 11,07 %

le spectre de résonance magnétique protonique à 220 MHz confirme la structure de l'amide obtenu.

25 Exemple 7

ester salicylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

30



35

A une solution fraîchement préparée de 10 g, 0,035 mole, de chlorure de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A dans 150 ml d'éther sec, on ajoute 0,35 mole de pyridine puis, goutte à goutte,

une solution de 4,84 g, 0,035 mole, d'acide salicylique dans 20 ml d'éther sec. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on essore; on lave le filtrat avec de l'acide chlorhydrique dilué puis avec de l'eau, on le sèche et on le concentre. Le produit
 5 brut est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice, éluant : éther de pétrole plus éther). On recristallise dans le mélange éther de pétrole/éther, 10 : 1, à -30°C.
 Cristaux jaunes fondant à 130-138°C.

Analyse :

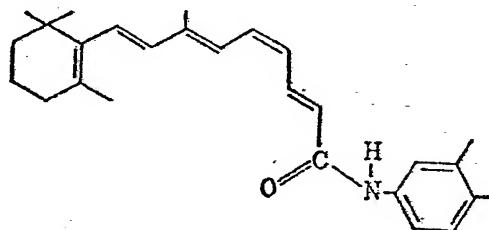
10 trouvé : C 76,3 % H 7,6 % O 15,8 %
 calculé : C 76,82 % H 7,44 % O 15,74 %
 UV: λ_{max} = 368 nm
 E_1^1 = 836 dans l'éthanol

15 le spectre infra-rouge et le spectre de résonance magnétique protonique confirment la structure du composé.

Exemple 8

3',4'-diméthylanilide de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

20



25

A une solution de 24,2 g, 0,2 mole, de 3,4-diméthylaniline dans 100 ml d'éther sec, on ajoute une solution fraîchement préparée de 0,1 mole de chlorure de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A et on chauffe 6 heures au reflux. On essore, on lave le filtrat éthéré à l'acide chlorhydrique dilué et à l'eau, on le sèche et on le concentre. Le produit brut huileux est recristallisé à froid dans l'éther de pétrole; on recristallise dans l'éthanol aqueux.

35 Cristaux jaunes fondant à 156-161°C.

Analyse: C₂₇H₃₅NO P.M. = 389,56

trouvé : C 83,2 % H 8,4 % N 4,0 % O 4,4 %
 calculé : C 83,24 % H 9,06 % N 3,60 % O 4,11 %

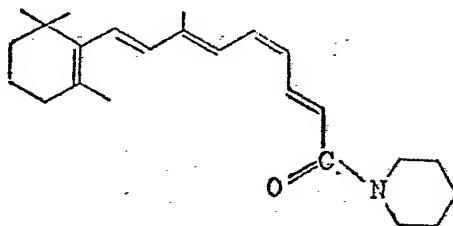
UV dans l'éthanol

5 $\lambda_{\text{max}} = 357 \text{ nm}$
 $E_1^1 = 1236$

Le spectre de résonance magnétique protonique et le spectre infra-rouge confirment la structure du composé.

10 Exemple 9

Pipéridide de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.



15

A une solution de 6,93 ml, 0,07 mole, de pipéridine dans 100 ml d'éther sec, on ajoute à température ambiante goutte-à-goutte une solution fraîchement préparée de 0,035 mole de chlorure de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A dans l'éther sec. Après 4 heures d'agitation, on essore. On lave le filtrat à l'acide chlorhydrique dilué et à l'eau, on le séche et on le concentre. Le produit brut est recristallisé une fois dans l'éther de pétrole et 2 fois dans l'éthanol aqueux.

Cristaux jaunes fondant à 114-116°C.

Analyse: C₂₄H₃₅NO P.M. = 1258

trouvé : C 81,8 % H 9,8 % O 4,7 % N 4,3 %
 calculé : C 81,53 % H 9,98 % O 4,52 % N 3,96 %

UV dans l'éthanol

$\lambda_{\text{max}} = 356 \text{ nm}$
 $E_1^1 = 1258$

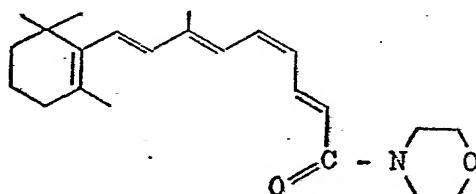
35 Le spectre de résonance magnétique protonique et le spectre

infra-rouge confirment la structure du composé.

Exemple 10

Morpholide de l'acide 11- cis-13-déméthyl-vitaminique A.

5



10 Ce produit est préparé par un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 6. Après purification par chromatographie sur colonne d'alumine neutre (éluant : hexane/éther/méthanol, 50 : 10 : 2) on recristallise dans l'éther de pétrole.

Cristaux jaunes fondant à 90-93,5°C.

15 Analyse:

trouvé : C 76,90 % H 9,5 % O 9,5 % N 3,6 %
calculé : C 77,70 % H 9,35 % O 9,0 % N 3,94 %

UV dans l'éthanol

20 max = 358 nm
 $E_1^1 = 1\ 132$

Le spectre infra-rouge et le spectre de résonance magnétique protonique confirment la structure du composé.

On donne ci-après des formules de compositions thérapeutiques ou véhicules médicamenteux appropriés à l'application externe :

Exemple 11

solution

| | |
|---|-------------------|
| acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A | 0,5 g |
| 30 huile de ricin hydrogénée et éthoxylée (produit du commerce Cremophor RH 40 de la firme BASF AG, Ludwigshafen, R.F.A.) | 35,0 g |
| polyéthylène glycol 400 | 35,0 g |
| huile de ricin éthoxylée (produit du commerce Soltigen 767, de la firme Chemische Werke, WITTE, R.F.A.) | 10,0 g |
| 35 eau déminéralisée | Q.S. pour 100,0 g |

On mélange le Cremophor RH 40 et le Softigen 767 et on chauffe à 70°C. On dissout la substance active sous agitation et on ajoute le polyéthylène glycol 400. On refroidit la solution à 40°C et on ajoute lentement, sous agitation, l'eau réchauffée à 40°C. La solution finie est filtrée et introduite par exemple dans des flacons de 100 ml.

Exemple 12

Crème

| | | |
|----|--|-------------------|
| | acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A | 1,0 g |
| 10 | butylhydroxytoluène | 0,1 g |
| | monostéarate de glycérol | 11,0 g |
| | stéarate du polyéthylène glycol 400 | 6,0 g |
| | alcool gras éthoxylé | 4,0 g |
| | huile de paraffine | 10,0 g |
| 15 | ester p-hydroxybenzoïque (produit du commerce Nipastéril, de la firme Nipalaboratorium, Hambourg, R.F.A.). | 0,2 g |
| | parfum | 0,1 g |
| | eau déminéralisée | Q.S. pour 100,0 g |

On fond les matières grasses et on disperse dans la masse sous agitation à 65°C la substance active en poudre fine et le butylhydroxytoluène (solution I). On fait bouillir l'eau avec l'ester-p-hydroxybenzoïque puis on refroidit à 65°C (solution II). On émulsionne la solution II par petites portions sous bonne agitation dans la solution I. Après refroidissement à 45°C, on ajoute le parfum et on refroidit l'émulsion sous agitation à température ambiante. La crème finie est introduite dans des tubes portant un vernis de protection intérieur.

Exemple 13

30 gel

| | | |
|----|---|--------|
| | acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A | 0,01 g |
| | butylhydroxytoluène | 0,1 g |
| | huile de ricin éthoxylée (Cremophor EL, de la firme BASF AG, Ludwigshafen, R.F.A.) | 35,0 g |
| 35 | isopropanol | 20,0 g |
| | acide polyacrylique (produit du commerce Carbopol de la firme Goodrich, Hambourg, R.F.A.) | 1,5 g |

triéthanolamine 0,002 g

ester p-hydroxybenzoïque (Nipastéril de la firme 0,2 g
Nipalaboratorium, Harbourg, R.F.A.)

eau déminéralisée Q.S. pour 100,0 g

- 5 On chauffe le Cremophor EL à 60°C, on dissout dans la masse sous agitation la substance active et le butylhydroxytoluène et on mélange l'isopropanol contenant en solution l'ester-p-hydroxybenzoïque (solution I). On disperse par ailleurs le Carbopol dans l'eau sous agitation énergique (solution II). On mélange la solution II sous bonne agitation et par petites portions avec la solution I. On règle le pH du mélange à 4,5 à l'aide de triéthanolamine. Le gel fini est introduit dans des tubes portant un vernis de protection intérieur.
- 10

Exemple 14

15 solution

ester salicylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A 0,5 g

huile de ricin hydrogénée éthoxylée (Cremophor RH 40 de la firme BASF AG, Ludwigshafen, R.F.A.) 35,0 g

polyéthylène glycol 400 35,0 g

20 huile de ricin éthoxylée (Soltigen 767 de la firme Chemische Werke, WITTEN, R.F.A.) 10,0 g

eau déminéralisée Q.S. pour 100,0 g

- On mélange le Cremophor RH 40 et le Soltigen 767 et on chauffe à 70°C. On dissout la substance active sous agitation et on ajoute le polyéthylène glycol 400. On refroidit la solution à 40°C et on ajoute lentement sous agitation de l'eau rechauffée à 40°C. On filtre la solution finie et on l'introduit par exemple dans des flacons de 100 ml.
- 25

Exemple 15

30 Crème

ester salicylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A 1,0 g

butylhydroxytoluène 0,1 g

monostéarate de glycérol 11,0 g

35 stéarate du polyéthylène glycol 400 6,0 g

alcool gras éthoxylé 4,0 g

huile de paraffine 10,0 g

| | |
|---|-------------------|
| ester p-hydroxybenzoïque (Nipasteril de la firme Nipalaboratorium, Hambourg, R.F.A.) | 0,2 g |
| parfum | 0,1 g |
| eau déminéralisée | Q.S. pour 100,0 g |

5 On fond les matières grasses et on disperse dans la masse sous agitation à 65°C la substance active en poudre très fine et le butylhydroxytoluène (solution I). On fait bouillir par ailleurs de l'eau avec l'ester p-hydroxybenzoïque et on refroidit à 65°C (solution II). On émulsionne la solution II sous bonne agitation et par petites portions dans la solution I. Après refroidissement à 45°C, on ajoute le parfum et on refroidit l'émulsion sous agitation à température ambiante. La crème finie est introduite dans des tubes portant un vernis de protection intérieur.

Exemple 16

| | |
|---|-------------------|
| 15 gel | |
| ester salicylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A | 0,01 g |
| butylhydroxytoluène | 0,1 g |
| huile de ricin éthoxylée (Cremophor EL de la firme BASF AG, Ludwigshafen, R.F.A.) | 35,0 g |
| 20 isopropanol | 20,0 g |
| acide polyacrylique (Carbopol de la firme Goodrich, Hambourg, R.F.A.) | 1,5 g |
| triéthanolamine | 0,002 g |
| ester p-hydroxybenzoïque (Nipasteril de la firme Nipalaboratorium, Hambourg, R.F.A.) | 0,2 g |
| 25 eau déminéralisée | Q.S. pour 100,0 g |

On chauffe le Cremophor EL à 60°C, on y dissout la substance active et le butylhydroxytoluène sous agitation et on mélange l'isopropanol contenant en solution l'ester-p-hydroxybenzoïque (solution I). On disperse par ailleurs le Carbopol sous forte agitation dans l'eau (solution II). On mélange la solution II sous bonne agitation et par petites portions avec la solution I. On règle le pH du mélange à 4,5 par la triéthanolamine. On introduit le gel fini dans des tubes portant un vernis de protection interne.

Exemple 17

| | |
|---|-------|
| 35 solution | |
| acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans | 0,5 g |

| | |
|--|-------------------|
| huile de ricin hydrogénée éthoxylée (Cremophor RH 40 de la firme BASF AG, Ludwigshafen, R.F.A.) | 35,0 g |
| polyéthylène glycol 400 | 35,0 g |
| huile de ricin éthoxylée (Softigen 767 de la firme Chemische Werke, Witten, R.F.A.) | 10,0 g |
| 5 eau déminéralisée | Q.S. pour 100,0 g |

On mélange le Cremophor RH 40 et le Softigen 767 et on chauffe à 70°C. On dissout la substance active sous agitation dans la masse et on ajoute le polyéthylène glycol 400. On refroidit la solution à 40°C et on ajoute lentement sous agitation de l'eau réchauffée à 40°C. On filtre la solution finie et on introduit par exemple dans des flacons de 100 ml.

Exemple 18

| | |
|---|-------------------|
| crème | |
| acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans | 1,0 g |
| 15 butylhydroxytoluène | 0,1 g |
| monostéarate de glycérol | 11,0 g |
| stéarate de polyéthylène glycol 400 | 6,0 g |
| alcool gras éthoxylé | 4,0 g |
| huile de paraffine | 10,0 g |
| 20 ester p-hydroxybenzoïque (Nipastéril de la firme Nipalaboratorium, Hambourg, R.F.A.) | 0,2 g |
| parfum | 0,1 g |
| eau déminéralisée | Q.S. pour 100,0 g |

On fond les matières grasses et on y disperse la substance active à l'état de poudre extrêmement fine et le butylhydroxytoluène sous agitation à 65°C (solution I). On fait bouillir par ailleurs de l'eau avec l'ester hydroxybenzoïque et on refroidit à 65°C (solution II). On émulsionne la solution II dans la solution I sous bonne agitation et par petites portions. Après refroidissement à 45°C, on ajoute le parfum et on refroidit l'émulsion sous agitation à température ambiante. On introduit la crème finie dans des tubes portant un vernis de protection intérieur.

Exemple 19

| | |
|--|--------|
| gel | |
| 35 acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans | 0,01 g |
| butylhydroxytoluène | 0,1 g |

| | |
|---|-------------------|
| huile de ricin éthoxylée (Cremophor EL de la firme BASF AG, Ludwigshafen, R.F.A.) | 35,0 g |
| isopropanol | 20,0 g |
| acide polyacrylique (Carbopol de la firme Goodrich, Hambourg, R.F.A.) | 1,5 g |
| triéthanolamine | 0,002 g |
| 5 ester p-hydroxybenzoïque (Nipasteril de la firme Nipalaboratorium, Hambourg, R.F.A.) | 0,2 g |
| eau déminéralisée | Q.S. pour 100,0 g |

On chauffe le Cremophor EL à 60°C, on y dissout sous agitation la substance active et le butylhydroxytoluène et on mélange 10 l'isopropanol contenant en solution l'ester hydroxybenzoïque (solution I). On disperse par ailleurs le Carbopol sous agitation vigoureuse dans l'eau (solution II). On mélange la solution II à la solution I sous bonne agitation et par petites portions. On règle le pH du mélange à 4,5 par la triéthanolamine. Le gel fini 15 est introduit dans des tubes portant un vernis de protection intérieure.

Exemple 20

| | |
|--|-------------------|
| lotion capillaire | |
| acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A | 0,5 g |
| 20 éthanol | 60,0 g |
| ester de polyol et d'acide gras | 0,5 g |
| acide lactique | 0,12 g |
| parfum | 1,0 g |
| eau déminéralisée | Q.S. pour 100,0 g |

25 On dissout la substance active, le parfum et l'ester de polyol et d'acide gras dans l'éthanol, on ajoute l'eau et l'acide lactique. Après 5 jours de conservation on filtre et on introduit dans des flacons de couleur brune.

On donne ci-après, à titre purement illustratif, les formules de compositions thérapeutiques ou véhicules médicamenteux convenant tout spécialement à l'application systémique.

Exemple 21

| | |
|--|------------------|
| gouttes | |
| acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A | 0,1 g |
| 35 propylène glycol | 25,0 g |
| éthanol | Q.S. pour 50,0 g |

On mélange l'éthanol et le propylène glycol et on dissout dans le mélange, sous agitation, la substance active en chauffant à 35°C. Après filtration, on introduit la solution dans des flacons compte-gouttes de couleur sombre.

5 Exemple 22

| | |
|--|------------------|
| Capsules de gélatine dure | |
| acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A | 0,005 g |
| lactose | Q.S. pour 0,25 g |

On tamise les constituants, on les mélange et on les introduit dans des capsules de gélatine dure de numéro 2 sur une machine appropriée au remplissage et à la fermeture des capsules.

Exemple 23

gouttes

| | |
|---|--------|
| ester salicylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A | 0,1 g |
| propylène glycol | 25,0 g |
| éthanol | 50,0 g |

On mélange l'éthanol et le propylène glycol et on dissout dans le mélange la substance active en chauffant à 35°C sous agitation. Après filtration, on introduit la solution dans des flacons compte-gouttes de couleur sombre.

Exemple 24

capsules de gélatine dure

| | |
|---|------------------|
| ester salicylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A | 0,005 g |
| lactose | Q.S. pour 0,25 g |

On tamise les constituants, on les mélange et on les introduit dans des capsules de gélatine de numéro 2 sur une machine appropriée à remplir et fermer les capsules.

30 Exemple 25

gouttes

| | |
|---|------------------|
| acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans | 0,1 g |
| propylène glycol | 25,0 g |
| éthanol | Q.S. pour 50,0 g |

On mélange l'éthanol et le propylène glycol et on dissout dans le mélange la substance active sous agitation en chauffant à

35°C. Après filtration, on introduit la solution dans des flacons compte-gouttes de couleur sombre.

Exemple 26

capsules de gélatine dure

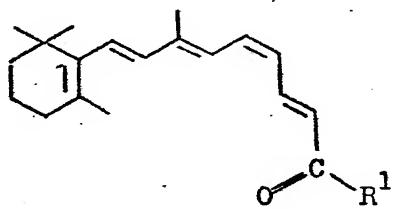
| | | |
|---|---|---------------------|
| 5 | acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans | 0,005 g |
| | lactose | complément à 0,25 g |

On tamise les constituants, on les mélange et on les introduit dans des capsules de gélatine dure de numéro 2 sur des machines appropriées à remplir et fermer les capsules.

- R E V E N D I C A T I O N S -

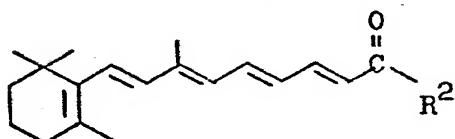
1. Acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A et ses dérivés, répondant à la formule I, et dérivés de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans, répondant à la formule II :

10



I

15



II,

formules dans lesquelles

R¹ représente un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe phénoxy éventuellement substitué par des groupes hydroxy ou carboxyle, un groupe amino éventuellement mono- ou di-substitué par des groupes alkyle en C₁-C₄ ou par des groupes phényle qui peuvent eux-mêmes être éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alkyle en C₁-C₄, carboxyle, carboxyméthyle ou carboxyéthyle, un hétérocycle azoté saturé de 3 à 6 sommets contenant éventuellement de l'oxygène comme élément du cycle, un groupe acyle en C₂-C₄, le groupe azide ou un reste d'hydrazine éventuellement substitué par un groupe méthyle ou phényle, ou le radical C₁₈H₂₅CO-O- avec la configuration de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A; et R² représente un groupe alcoxy en C₂-C₄, un groupe phénoxy éventuellement substitué par des groupes hydroxy ou carboxyle, un groupe amino éventuellement mono- ou di-substitué par des groupes alkyle en C₁-C₄ ou par des groupes phényle qui peuvent eux-mêmes être éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alkyle en C₁-C₄, carboxyle, carboxyméthyle ou carboxyéthyle, un hétérocycle azoté saturé de 3 à 6 sommets contenant éventuellement de l'oxygène comme élément cyclique, un groupe acyle en C₂-C₄, le groupe azido, un reste

d'hydrazine éventuellement substitué par des groupes méthyle ou phényle ou le radical $C_{18}H_{25}CO-O-$ avec la configuration de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans.

2. L'ester éthylique de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans.

5 3. L'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

4. Le 4'-carbéthoxyanilide de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

5. L'ester salicylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

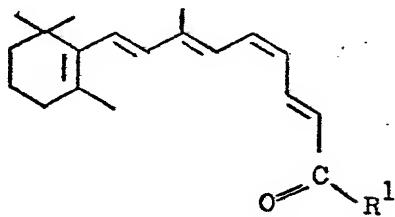
10 6. Le 3',4'-diméthylanilide de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

7. Le pipéridide de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

8. Le morpholide de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

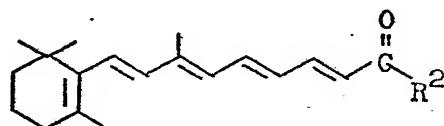
15 9. Procédé de préparation de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A, de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans et de leurs dérivés répondant aux formules I et II :

20



I

25



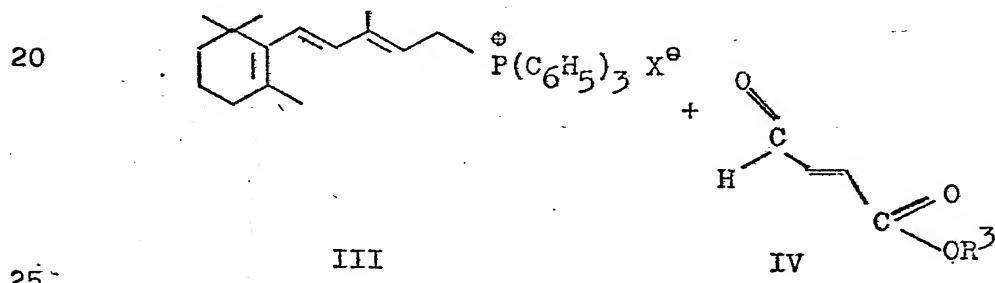
II,

dans lesquelles

R^1 représente un groupe alcoxyl en C_1-C_4 , un groupe phenoxy éventuellement substitué par des groupes hydroxy ou carboxyle, un groupe amino éventuellement mono- ou di-substitué par des groupes alkyle en C_1-C_4 ou par des groupes phényle eux-mêmes éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alkyle en C_1-C_4 , carboxyle, carboxyméthyle ou carboxyéthyle, un hétérocycle azoté saturé de 3 à 6 sommets contenant éventuellement de l'oxygène comme élément

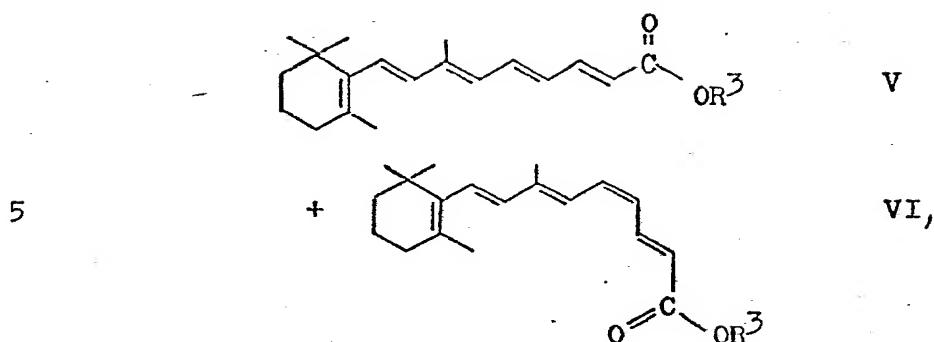
du cycle, un groupe acyle en C_2-C_4 , le groupe azido, un reste d'hydrazine éventuellement substitué par des groupes méthyle ou phényle ou le radical $C_{18}H_{25}CO-O-$ ayant la configuration de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A, et

- 5 R^2 représente un groupe alcoxy en C_1-C_4 , un groupe phénoxy éventuellement substitué par des groupes hydroxy ou carboxyle, un groupe amino éventuellement mono- ou di-substitué par des groupes alkyle en C_1-C_4 ou par des groupes phényle eux-mêmes éventuellement substitués par des groupes hydroxy, alkyle en C_1-C_4 , carboxyle, carboxyméthyle ou carboxyéthyle, un hétérocycle azoté saturé de 3 à 6 sommets contenant éventuellement de l'oxygène comme élément du cycle, un groupe acyle en C_2-C_4 , le groupe azido, un reste d'hydrazine éventuellement substitué par des groupes méthyle ou phényle ou le radical $C_{18}H_{25}CO-O-$ ayant la configuration de l'acide 13-déméthyl-vitaminique A entièrement trans, le procédé 10 se caractérisant en ce que l'on fait réagir un composé de formule III avec un composé de formule IV :
- 15



25 X^- représente un reste d'acide organique ou minéral et R^3 un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un ion ammonium ou un ion de métal alcalin, dans un solvant inert à une température de -20 à +30°C, en présence d'une base, ce qui donne un mélange d'isomères des composés de formule V et VI

30



5 dans lesquelles R³ a la signification indiquée plus haut, que
 10 l'on sépare et, le cas échéant, en partant des acides purs et
 en passant par le chlorure d'acide correspondant, on prépare de la
 manière habituelle un dérivé d'acide de formule I ou II.

10. A titre de médicaments nouveaux, utiles notamment pour
 le traitement de l'acné et des désordres s'accompagnant de phéno-
 15 mènes de kératinisation, les composés selon la revendication 1.

11. Compositions thérapeutiques contenant comme constituant
 actif un composé au moins selon la revendication 1.

12. Compositions thérapeutiques selon la revendication 11,
 caractérisées en ce qu'elles contiennent comme constituants actifs
 20 des dérivés de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A répondant
 à la formule I.

13. Compositions thérapeutiques selon la revendication 11,
 caractérisées en ce qu'elles contiennent comme constituant actif
 l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

25 14. Compositions thérapeutiques selon la revendication 11,
 caractérisées en ce qu'elles contiennent comme constituant actif
 l'ester salicylique de l'acide 11-cis-13-déméthyl-vitaminique A.

15. Compositions selon la revendication 11, caractérisées
 en ce qu'elles contiennent comme constituant actif l'acide 13-démé-
 30 thyl-vitaminique A entièrement trans ou son ester méthylique.

16. Compositions thérapeutiques selon la revendication 11,
 caractérisées en ce qu'elles contiennent, en plus des constituants
 actifs, des véhicules et diluants usuels.

17. Formes d'administration des compositions thérapeutiques
 35 selon l'une quelconque des revendications 11 à 16.